

Monitoring and modulating neuropsychiatric symptoms

Citation for published version (APA):

Mulders, A. E. P. (2020). Monitoring and modulating neuropsychiatric symptoms: in Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201105am>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201105am](https://doi.org/10.26481/dis.20201105am)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Neuropsychiatric symptoms are associated with a dysfunction of cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits and include a broad range of psychiatric symptoms, such as depressive mood, euphoria, agitation and aggression, anxiety, sleep disturbance and disinhibition, and frequently occur in neurological, neurodegenerative, and psychiatric disorders. The basal ganglia are a group of interconnected sub-cortical nuclei and consist of the caudate nucleus, putamen, pallidal complex, nucleus accumbens, substantia nigra (pars compacta and reticulate) and the subthalamic nucleus (STN). In this thesis, we studied two disorders that are linked to alterations in cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits: Parkinson's disease (PD) and obsessive-compulsive disorder (OCD).

PD is a common neurodegenerative disorder with an estimated prevalence of 1-2% of the population of 65 years and older. Apart from the classical motor symptoms, such as resting tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability, many PD patients suffer from neuropsychiatric symptoms such as depression and anxiety. OCD is a neuropsychiatric disorder characterised by chronic intrusive and distressing thoughts or impulses (obsessions) and repetitive and ritualistic thoughts or mental acts (compulsions). Deep brain stimulation of the STN (STN-DBS) is a neurosurgical treatment for both PD and OCD. The first part of this thesis was aimed at increasing our understanding of the role of the STN in OCD symptomatology based on observations from DBS studies, and to study underlying mechanisms of emotional and cognitive side-effects following STN-DBS in PD. The second part of this thesis focused on mood symptoms in PD and aimed at studying the relationship between mood and motor symptoms in PD, and to develop a psychotherapeutic treatment programme for anxiety in PD.

Chapter 1 is a general introduction into the theme and aims of this thesis. It provides information about PD and OCD, (neuropsychiatric) symptoms, treatment including DBS, as well as the research questions and outline of this thesis.

Part 1

Chapter 2 provides a narrative review on the functional role of the STN in OCD. By reviewing the literature of the last years, we believe that through its central position within the cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits, the STN has a coordinating role in decision-making and action-selection mechanisms. Dysfunctional information-processing at the level of the STN is responsible for some of the core symptoms of OCD. Research confirms an electrophysiological dysfunction in the associative and limbic (non-motor) parts of the STN. Moreover, there is evidence for the involvement of the STN in both checking behaviour and OCD symptoms, which are both related to changes in electrophysiological activity in the non-motor STN. Through a combination of mechanisms, DBS of the STN seems to interrupt the disturbed information-processing, leading to a normalisation of connectivity within the cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits and consequently to a reduction in symptoms. Based on the results of the studies described in this review, it can be concluded that the STN is a mechanism-based target for DBS in OCD.

Chapter 3 presents a case study of a patient with treatment-resistant OCD who underwent anteromedial STN-DBS. Despite a clear mood-enhancing effect, stimulation caused motor side-effects including bilateral hyperkinesia, dyskinesias and sudden large amplitude choreatic movements of arms and legs when stimulating at voltages above circa 1.5V. DBS at lower amplitudes and at other contact points failed to result in a significant reduction of obsessions and compulsions. To our knowledge, such severe and persistent motor side-effects have not yet been described for anteromedial STN-DBS. Due to the limitation in programming options, we decided to re-operate and target the ventral capsule/ventral striatum (VC/VS), which resulted in a substantial reduction in key obsessive and compulsive symptoms without serious side-effects.

Chapter 4 aimed to investigate the role of 5-HT on mood, emotional processing, inhibitory control and motor symptoms in PD patients with STN-DBS by temporarily reducing the level of available 5-HT in the brain by acute tryptophan depletion (ATD) in a double-blind, placebo-controlled crossover study. Due to lagging inclusion the study was terminated after including 7 patients. In these 7 patients, we found that 5-HT manipulation by ATD did not lead to dissociable effects on any of the outcome measures, suggesting that psychiatric side-effects following STN-DBS in PD patients

cannot be directly linked to a reduction in 5-HT activity. These results, however, should be interpreted with caution given the small sample size.

In **Chapter 5** we aimed to explore whether characteristics of the surgical trajectory were associated with cognitive decline in PD patients one year following STN-DBS. A total of 49 PD patients who underwent bilateral STN-DBS were retrospectively analysed. Cognitive change scores were related to the number of microelectrode recording (MER) trajectories, the STN length as measured by MER, and cortical entry points. One year postoperatively, significant declines were found in several executive function tests: verbal fluency, Stroop Colour-Word test and Trail Making Test B (TMT-B). Changes in TMT-B were associated with the coronal entry point in the right hemisphere. However, only 5 patients showed clinically relevant cognitive decline in TMT-B performance. These results imply that the use of MER does not impose an increased risk of cognitive decline after STN-DBS. Although the electrode passage through the right prefrontal lobe may contribute to subtle changes in executive function, only few patients showed clinically relevant cognitive decline, which implies that from a cognitive point of view, STN-DBS in PD may be considered a relatively safe procedure.

Part 2

In **Chapter 6** the experience sampling method (ESM) was used to explore longitudinal associations between motor symptoms and mood states in a PD patient suffering from motor fluctuations. For this purpose, one patient collected ESM data for 34 consecutive days. Network analysis revealed that anxiety and cheerfulness had a central position within the symptom network. Higher anxiety was prospectively associated with increased rigidity and tremor, and with feeling down. Cheerfulness was associated with less tremor. Balance problems were not influenced by cheerfulness nor anxiety, but increased balance problems were associated with reduced cheerfulness at the next assessment. Feeling down did not influence self-reported motor symptom severity at the next assessment. Revealing longitudinal associations between motor and mood states based on ESM data may have relevance for treatment strategies, e.g. by establishing a personalised treatment plan.

Chapter 7 explored the usability of routinely collected ESM data over a brief period of time to detect associations between motor fluctuations, affective state, and contextual factors in PD patients with motor fluctuations on a group and individual level. Group analyses may reveal population based patterns that may lead to more general treatment or research recommendations, while individual analyses can be used to establish a personalised treatment plan. On a group level, multilevel analyses showed significant associations between all motor symptoms and positive affect. Being at home was associated with increased balance problems and rigidity. These associations were independent on whether a patient was in ON or OFF state. Analyses on an individual level revealed much less significant associations that mostly, but not always, were in line with the results on a group level. This exploratory study showed that ESM is able to reveal associations between affective state, motor symptoms and contextual factors in a group of PD patients with motor fluctuations, but less so in individual patients. Since the ultimate aim is to use ESM as an aid to personalise treatments, the sensitivity of the approach needs to be increased.

Chapter 8 describes the rationale and methodology of a prospective, two-centre randomised controlled trial (RCT) that aims to study the clinical effectiveness, alterations in brain circuitry, and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT) for anxiety in PD. PD patients with anxiety will be randomised to CBT treatment and clinical monitoring (intervention group) or to clinical monitoring only (control group). The CBT programme used in this study was specifically developed to address symptoms of anxiety in PD patients. Participants will undergo standardised clinical, cognitive and behavioural assessment at baseline and at 2 follow-up measurements, as well as resting-state functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging before and after the intervention. The primary outcome measure is changes in severity of anxiety symptoms. Secondary outcome measures involve long-term changes in anxiety symptoms, changes in functional and structural connectivity between limbic and frontal cortices, and cost-effectiveness of the treatment. If proven effective, this study will hopefully contribute to a better and evidence-based approach for these non-motor symptoms.

In **chapter 9** we aimed to explore the needs of PD patients who suffer from anxiety and their caregivers regarding the treatment of anxiety. Three focus group interviews

in two countries involving 12 PD patients and 8 caregivers were conducted. Besides discussing the content of the treatment, emphasis was put on the structure of the therapy and potential barriers of undergoing therapy. Based on the interviews and a review of the literature, a specialised CBT programme was developed. The programme focuses on general and Parkinson-specific anxiety symptoms and involves classical elements of CBT, such as psycho-education, relaxation, cognitive restructuring, problem solving strategies and exposure, but also personal habits that may influence levels of anxiety and a self-management plan to maintain gains and prevent relapse.

Chapter 10 summarises and discusses the main findings of all previous chapters in the light of current scientific research. Methodological considerations and limitations are addressed and clinical and scientific implications are provided.

Nederlandse samenvatting

Neuropsychiatrische symptomen omvatten een breed scala aan symptomen, zoals een depressieve stemming, euforie, agitatie en agressie, angst, slaapstoornissen en disinhibitie. Deze symptomen komen veelvuldig voor in neurologische, neurodegeneratieve en psychiatrische stoornissen. Neuropsychiatrische symptomen zijn geassocieerd met een dysfunctie van cortico-basale ganglia-thalamocorticale circuits. De basale ganglia zijn een groep subcorticale kernen die met elkaar verbonden zijn, waaronder de nucleus caudatus, het putamen, de globus pallidus, de substantia nigra of zwarte kern en de nucleus subthalamicus (STN). In dit proefschrift richten we ons op twee stoornissen die geassocieerd zijn met veranderingen van cortico-basale ganglia-thalamocorticale circuits: de ziekte van Parkinson (ZvP) en obsessief-compulsieve stoornis (OCS).

De ZvP is een veelvoorkomende neurodegeneratieve aandoening met een prevalentie van ongeveer 1-2% bij mensen van 65 jaar en ouder. Naast de klassieke motorische symptomen, zoals rusttremor, bradykinesie, rigiditeit en posturale instabiliteit, hebben veel parkinsonpatiënten last van neuropsychiatrische symptomen zoals depressie en angst. Er is momenteel veel onduidelijk over de onderliggende mechanismen van stemmingssymptomen bij Parkinson. Tevens is er geen evidence-based behandeling beschikbaar voor angst bij Parkinson. OCS is een neuropsychiatrische stoornis die gekenmerkt wordt door terugkerende dwang-gedachten (obsessies) en dwanghandelingen (compulsies). Obsessies zijn ongewenste, zich opdringende en steeds terugkerende gedachten, beelden of impulsen. Compulsies zijn herhaalde handelingen of mentale acties die ten doel hebben om de obsessie onder controle te houden, ongemak en/of angst te verminderen of mogelijke negatieve gebeurtenissen te voorkomen. Diepe hersenstimulatie van de STN (STN-DBS) is een neurochirurgische ingreep voor zowel de ZvP als OCS. Het eerste deel van dit proefschrift richtte zich op het vergroten van kennis omtrent de rol van de STN bij de pathofysiologie van OCS en om de onderliggende mechanismen van emotionele en cognitieve bijwerkingen van STN-DBS bij parkinsonpatiënten te onderzoeken. Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op stemmingssymptomen bij de ZvP en had ten doel om de relatie tussen stemmings- en motorische symptomen bij de ZvP te

onderzoeken, en om een psychotherapeutische behandeling voor angst bij Parkinson te ontwikkelen.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding in het onderwerp en de doelstellingen van dit proefschrift. Het bevat informatie over de achtergrond van de ZvP en OCS, (neuropsychiatrische) symptomen, behandelingen inclusief diepe hersenstimulatie, evenals de onderzoeksvragen en opbouw van dit proefschrift.

Deel 1

Hoofdstuk 2 bevat een review over de functionele rol van de nucleus subthalamicus (STN) in OCS. Op basis van literatuuronderzoek denken we dat de STN, via zijn centrale positie binnen de cortico-basale ganglia-thalamocorticale circuits, een coördinerende rol heeft bij besluitvormingsprocessen en bij de selectie van handelingen. Een verstoorde informatieverwerking op het niveau van de STN is verantwoordelijk voor de kernsymptomen van OCS. Onderzoek heeft aangetoond dat er sprake is van een elektrofysiologische dysfunctie in de associatieve en limbische (niet-motorische) gedeelten van de STN. Via een combinatie van mechanismen onderbreekt DBS de verstoorde informatieverwerking, wat leidt tot een normalisatie van de verbindingen binnen de cortico-basale ganglia-thalamocorticale circuits en uiteindelijk tot een vermindering van symptomen. Op basis van de resultaten die beschreven zijn in dit review kunnen we concluderen dat de STN een op mechanismen gebaseerde target voor DBS in OCS is.

Hoofdstuk 3 beschrijft een casus van een patiënt met therapieresistente OCS die DBS onderging in het anteromediale gedeelte van de STN. Ondanks een duidelijke stemmingsverbetering leidde stimulatie boven 1.5V tot motorische bijwerkingen, inclusief bilaterale hyperkinesie, dyskinesie en plotselinge choreatische bewegingen van de armen en benen. DBS op lagere amplitudes of andere contactpunten leidde niet tot een vermindering in obsessies of compulsies. Voor zover we weten zijn zulke ernstige en persisterende motorische bijwerkingen na DBS van de anteromediale STN niet eerder beschreven. Vanwege de beperkingen in de DBS-programmering is besloten de patiënt opnieuw te opereren en de DBS te implanteren in de regio van de ventrale capsula en het ventrale striatum (VC/VS), wat resulteerde in een substantiële afname in obsessieve en compulsieve symptomen zonder significante bijwerkingen.

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken naar de invloed van serotonine (5-HT) op stemming, emotionele informatieverwerking, inhibitie controle en motorische symptomen bij parkinsonpatiënten die worden behandeld met STN-DBS. Hiervoor hebben we in een dubbel-geblindeerde gerandomiseerde cross-over studie het serotoninegehalte tijdelijk kunstmatig verlaagd en stemmings- en gedragstaken afgenomen. We zijn vroegtijdig, na het includeren van 7 patiënten, met deze studie moeten stoppen, omdat weinig patiënten in aanmerking kwamen voor de studie of bereid waren deel te nemen. Bij deze 7 patiënten vonden we geen effecten van 5-HT manipulatie op stemming en gedrag, wat suggereert dat psychische bijwerkingen na STN-DBS in PD niet een direct gevolg zijn van een afname in 5-HT activiteit. De resultaten dienen echter met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege de lage steekproefomvang.

In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of afnames in cognitief functioneren (gemeten als veranderscores op cognitieve taken) 1 jaar na STN-DBS in parkinsonpatiënten geassocieerd zijn met kenmerken van het chirurgische traject, waaronder het aantal microelectroden (MER) dat gebruikt werd voor finetuning van de doellokalisatie tijdens DBS, de anatomische lengte van het STN traject zoals gemeten door MER, en de corticale ingangspunten (coronaal en sagittaal). In deze retrospectieve studie werden 49 patiënten met ZvP die bilaterale STN-DBS hebben ondergaan geanalyseerd. Eén jaar na de operatie werden significante afnames gezien in een aantal taken die executief functioneren meten: verbal fluency, Stroop Colour-Word test en Trail Making Test B (TMT-B). Veranderingen in prestaties op de TMT-B waren geassocieerd met het coronale ingangspunt in de rechter hemisfeer. Echter bleek er maar bij 5 patiënten sprake te zijn van een klinisch relevante cognitieve afname in prestaties op de TMT-B taak. Deze resultaten impliceren dat het gebruik van MER niet tot een verhoogd risico op een afname in cognitief functioneren leidt na STN-DBS. Hoewel de passage van de DBS-electrode door de rechter prefrontale kwab mogelijk bijdraagt aan subtiele veranderingen in executief functioneren, lieten maar een klein aantal patiënten een klinisch relevante afname in cognitief functioneren zien, wat impliceert dat vanuit een cognitief oogpunt STN-DBS bij ZvP een relatief veilige procedure is.

In **Hoofdstuk 6** hebben we gebruik gemaakt van de experience sampling methode (ESM) om longitudinale associaties tussen motorische en stemmingssymptomen te bestuderen in een parkinsonpatiënt met motorische fluctuaties. Gedurende 34 achtereenvolgende dagen heeft 1 parkinsonpatiënt ESM data verzameld. Een netwerkanalyse toonde aan dat angst en opgewektheid een centrale positie hadden binnen het symptoomnetwerk van deze patiënt. En hogere mate van angst was prospectief geassocieerd met verhoogde stijfheid en tremor, en met zich down voelen. Opgewektheid was geassocieerd met verminderde tremor. Balansproblemen werden niet beïnvloed door opgewektheid of angst, maar een toename in balansproblemen was geassocieerd met een verminderde opgewektheid tijdens het volgende meetmoment. Zich down voelen was niet geassocieerd met de zelf-gerapporteerde ernst van motorische symptomen tijdens het volgende meetmoment. Het blootleggen van longitudinale associaties tussen motorische en stemmingssymptomen op basis van ESM data is relevant voor het bepalen van behandelstrategieën, bijvoorbeeld voor het maken van een persoonlijk behandelplan.

In **Hoofdstuk 7** hebben we de bruikbaarheid van routinematig verzamelde ESM data onderzocht om op groeps- en individueel niveau associaties tussen motorische symptomen, affectieve symptomen en contextuele factoren in kaart te brengen bij parkinsonpatiënten met motorische fluctuaties. Groepsanalyses kunnen mogelijke patronen op populatieniveau aan het licht brengen die kunnen leiden tot meer algemene behandel- of onderzoeksaanbevelingen. Individuele analyses kunnen gebruikt worden om een gepersonaliseerd behandelplan tot stand te brengen. De analyse op groepsniveau liet significante associaties zien tussen alle motorische symptomen en positief affect. 'Thuis zijn' was geassocieerd met een toename in balansproblemen en rigiditeit. De associaties waren onafhankelijk van of een patiënt in een ON of OFF-fase was. De analyses op individueel niveau lieten veel minder significante associaties zien, die in de meeste gevallen, maar niet altijd, overeenkwamen met de resultaten op groepsniveau. Deze exploratieve studie toont aan dat ESM in staat is om op groepsniveau associaties tussen affectieve symptomen, motorische symptomen en contextuele factoren te weergeven, maar dat dit een stuk minder is bij individuele patiënten. Aangezien het uiteindelijke doel van ESM erop gericht is om ingezet te worden als hulpmiddel bij het personaliseren van behandelingen, is het van belang dat de sensitiviteit van de methode verhoogd wordt.

Hoofdstuk 8 beschrijft de rationale en methode van een prospectief, multi-centrum gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek dat erop gericht is om de klinische effectiviteit, de kosteneffectiviteit en veranderingen in hersencircuits te onderzoeken van cognitieve gedragstherapie (CGT) voor angst bij de ZvP. Parkinsonpatiënten met angst worden verdeeld (gerandomiseerd) in twee groepen: CGT en klinische monitoring (interventie groep) of alleen klinische monitoring (controle groep). Het CGT-programma dat in deze studie gebruikt wordt is specifiek ontwikkeld om angst bij parkinsonpatiënten te behandelen. Participanten zullen tijdens de start van de studie en tijdens twee follow-up momenten een gestandaardiseerde klinische, cognitieve en gedragsmeting ondergaan. Tevens vindt er zowel vooraf als na de studie MRI-onderzoek plaats. De primaire uitkomstmaat zijn veranderingen in de ernst van angstsymptomen. Secundaire uitkomstmaten zijn veranderingen in angstsymptomen op de lange termijn, veranderingen in limbische en frontale hersencircuits, en kosteneffectiviteit. Indien aangetoond wordt dat de behandeling effectief is, zal deze hopelijk bijdragen aan een betere evidence-based behandeling voor angstsymptomen bij Parkinson.

In **Hoofdstuk 9** hebben we de behoeften van parkinsonpatiënten met angstklachten met betrekking tot de behandeling van angstklachten geëxploreerd. Hiervoor hebben we drie focusgroepen in twee landen georganiseerd waaraan 12 parkinsonpatiënten en 8 mantelzorgers hebben deelgenomen. Naast het bespreken van de inhoud van de behandeling zijn ook de structuur van de behandeling en mogelijke barrières om behandeling te ondergaan aan bod gekomen. Op basis van de interviews en een beoordeling van de literatuur hebben we een gespecialiseerd CGT-programma ontwikkeld. Het CGT-programma richt zich op algemene en Parkinson-specifieke angstsymptomen. Het bevat klassieke CGT-elementen, zoals psycho-educatie, ontspanningstechnieken, cognitief herstructureren, probleemoplossende strategieën en exposure, maar ook persoonlijke gewoonten die angstlevels kunnen beïnvloeden en een zelfmanagement plan om terugval te voorkomen.

In **Hoofdstuk 10**, de Algemene Discussie, zijn alle hoofdbevindingen uit de eerdere hoofdstukken samengevat. Daarnaast worden de methodologische aspecten,

implicaties voor de klinische praktijk en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek besproken.